



TITLE:

尿路感染症に対するメタコリマイシンの使用経験

AUTHOR(S):

渡辺, 昌美; 川村, 俊三; 石崎, 充

CITATION:

渡辺, 昌美 ...[et al]. 尿路感染症に対するメタコリマイシンの使用経験. 泌尿器科紀要 1967, 13(2): 175-181

ISSUE DATE:

1967-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113096>

RIGHT:

尿路感染症に対するメタコリマイシンの使用経験

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：矢戸仙太郎教授）

講 師 渡 辺 昌 美
大学院学生 川 村 俊 三
大学院学生 石 崎 充

USE OF METHACOLIMYCIN FOR URINARY TRACT INFECTIONS

Masami WATANABE, Shunzo KAWAMURA and Mitsuru ISHIZAKI

From the Department of Urology, Tohoku University Faculty of Medicine, Sendai

(Director : Prof. S. Shishito, M. D.)

Methacolimycin (each capsul contains 100 mg strength, 3 million units of colistin methanesulfonate sodium) was orally administered in order to determine its blood and urine concentrations. Then the drug was given to 26 patients with urinary tract infections to evaluate the clinical effectiveness. The results are summarized as follows.

1) The urinary concentration of this drug in patients having normal renal function was the highest during 2 to 3 hours after oral administration and it decreased after 6 hours. In patients with renal function disturbance, however, the urinary concentration was lower than in patients with normal renal function although a sufficiently high blood concentration was achieved.

2) Among 26 cases given Methacolimycin, marked improvements of subjective symptoms and objective findings were noted in 12 cases. In addition other 7 cases showed some responses, so that a total of 19 cases was proved to be effective. In general, the effectiveness was less pronounced in cases with organic urinary tract changes than without changes.

As the relation to the causal organisms, the drug was proved to have a relatively high effectiveness against *E. coli* and *Proteus mirabilis* while it had less effect against *Staph. aureus* and *Staph. epidermidis*.

1 結 言

泌尿器科領域における感染症は、他の感染症と異なり種々の特殊性を有しているが、これに対する薬剤もサルファ剤時代から抗生物質時代へと移行し、多くの抗生物質の登場を迎えている。

コリマイシンは、1950年小山ら¹⁾によって *Bacillus Polymyxa* var *Colistinus* の培養液中より発見された我が国最初の抗生物質であり、*Pseudomonas* に対し現在もっとも高い抗菌力を有する薬剤である。また本剤は *E. coli*, *Klebsiella* にも有効であるといわれており、

Ruszel²⁾ によれば Sulfon amide との併用で *Proteus* sp. にも効果があるとされている。

今回私どもは、メタコリマイシン カプセル（1カプセル中メタンサルホン酸コリスチンナトリウム 100mg 力価、300万単位、以下COMと略）の提供を科薬抗生物質研究所よりうけ、内服による血中および尿中濃度を測定し、さらに20余例の尿路感染症に対してこれを投与した結果、若干の知見を得たので報告する。

2 COM 内服による血中および尿中濃度について

i) 検査対象および方法

検査対象は、当科に入院中の患者9例である。これら9例の腎機能をみるに、7例は PSP 30' 値が30%以上、総量50%以上で、残余窒素および血清電解質に異常を認めないが、他の2例は PSP 30' 値は15%以上、さらに総量は40%以下であり、残余窒素は 40mg/dl 以下であった。しかしいずれの症例も沈渣中に白血球はほとんど認められず、尿路感染症の所見は認められなかった。

まずこれら9例に対して、メタコリマイシン・カプ

セル 500mg (1,500万単位) を1回内服させ、服用後30分、1時間、2時間、3時間、6時間、12時間、24時間目に採血を、さらに1時間、2時間、3時間、6時間、12時間、24時間目に採尿を行なった。血中および尿中濃度の測定には、検定菌として E. coli, NIHJ 菌を使用し、培地は COM 重層用培地を用い、重層法で行なった。

ii) 検査成績

腎機能が正常である7例の成績は表1、図1に示し

表1 腎機能正常例における COM の血中・尿中排泄量 (mcg/ml)

症例 測定時間	1		2		3		4		5		6		7		平均	
	血中	尿中	血中	尿中	血中	尿中	血中	尿中	血中	尿中	血中	尿中	血中	尿中	血中	尿中
30分	2.1		1.8		3.1		2.8		2.4		3.8		1.6		2.5	
1時間	4.3	3.7	3.6	6.2	4.3	2.5	3.9	3.9	5.0	1.5	4.1	4.2	3.4	2.4	4.1	3.5
2 "	3.6	28.4	3.9	24.3	5.2	18.0	3.8	26.3	4.0	6.1	4.9	24.0	2.8	10.6	3.3	19.7
3 "	1.7	12.6	2.0	18.2	3.0	20.3	2.2	14.1	1.4	14.2	1.9	13.4	2.4	17.3	2.1	15.7
6 "	0.5	1.9	0.9	4.0	1.2	3.2	1.1	3.0	0.3	3.4	0.7	3.5	1.2	1.7	0.8	3.0
12 "	0.2	0.7	0	1.3	0	0.4	0.2	0.9	0	1.1	0	0.8	0.2	0.6	0.1	0.8
24 "	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

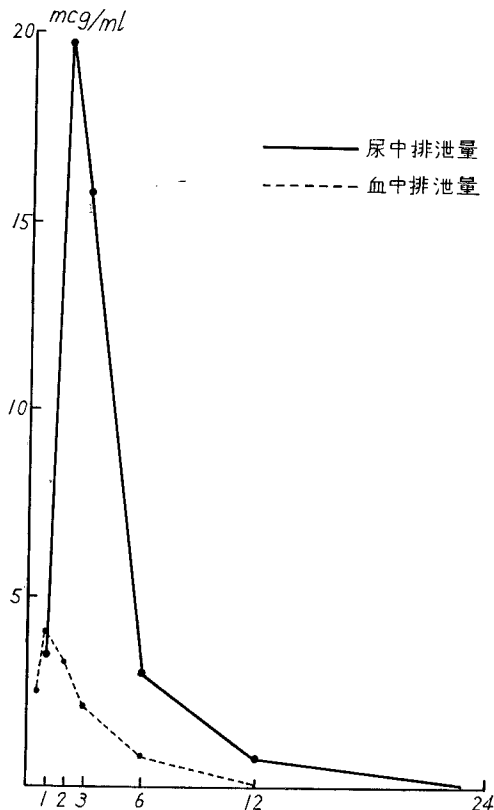


図1 腎機能正常例における COM の血中・尿中排泄量

たとくである。まず血中濃度についてみると、最高血中濃度は服用1時間後に得られ、7例の値は 3.4~5.0mcg/ml の範囲にあり、その平均値は 4.1mcg/ml¹ である。また服用2時間後では平均 3.3mcg/ml、3時間後でも 2.1mcg/ml と比較的高濃度が得られたが、12時間後には 0.1mcg/ml と低下し、24時間後には認められない。つぎに尿中濃度についてみると、平均の最高尿中濃度は服用後2時間目に得られ、平均 19.7mcg/ml で、最高血中濃度(平均)の約5倍である。しかしながら7例中3例の最高尿中濃度は3時間目に得られ、3時間後の平均尿中濃度は 15.7mcg/ml と高濃度を維持しており、服用6時間後には 3.0mcg/ml となる。

つぎに腎機能の障害された2例についてみると、表2、図2のごとく、血中濃度は腎機能正常例に比して高く、また24時間後にもわずかながら認めることができる。ついで尿中濃度についてみると、服用後1時間目の値は腎機能正常例に比してやや高いが、2時間目、3時間目になるとやや低値を示し、結局最高尿中濃度は腎機能正常例の平均が 19.7mcg/ml であるのに対し、14.8mcg/ml と低い。しかしながら12時間目、24時間目においても COM の尿中への排泄が認められる。

iii) 小括

COM の内服による尿中濃度は、腎機能が正常な例

表2 腎機能障害例における COM 血中・尿中排泄量 (mcg/ml)

症例 測定時間	8		9		平均	
	血中	尿中	血中	尿中	血中	尿中
30分	1.7		3.2		2.5	
1時間	6.8	4.2	4.9	5.0	5.9	4.6
2 "	8.2	15.7	4.8	12.3	6.5	14.8
3 "	6.2	12.1	4.2	8.0	5.2	10.1
6 "	2.9	4.0	3.0	5.1	2.5	4.6
12 "	1.6	2.1	1.4	2.4	1.5	2.3
24 "	0.5	0.6	0.6	1.0	0.6	0.8

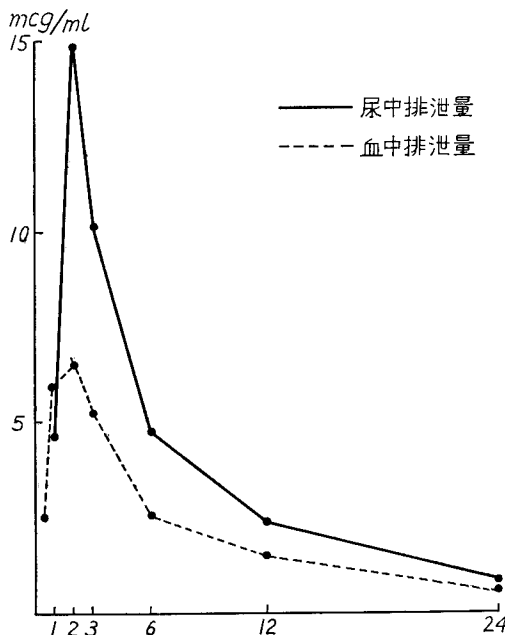


図2 腎機能障害例における COM の血中・尿中排泄量

では服用後2時間目ないし3時間目に最高値を示し、6時間後には3.0mcg/mlに低下する。

腎機能障害例では、腎機能正常例に比較して血中濃度は高くなるが、尿中濃度はやや低くなっている。

3 臨床成績

i) 対象

昭和41年3月より8月までの6カ月の間に当科入院または通院した尿路感染症の26例である。

性別では女子19例に対し男子が7例である。

疾患別の内訳は、急性膀胱炎9例、慢性膀胱炎2例、慢性尿道炎1例、急性尿道・膀胱炎1例、急性腎盂膀胱炎1例、急性腎盂炎2例、慢性腎盂炎5例と、尿路

に器質的变化が認められず、また静脈性腎盂造影などより腎機能に障害がないと考えられる症例が21例であり、腎結石症・尿管狭窄の存在さらには腎盂切石術を施行したごとく、尿路の器質的变化により惹起された急性および慢性腎盂炎5例である。

ii) 投与方法および期間

投与方法はメタコリマイシン・カプセル 800mg または1,200mg/日を4回に分服させた。投与期間は最低4日から最高10日におよんだが、ほとんどの症例には尿所見が改善された時をもって投与を中止し、10日以上投与しても尿所見が改善されないときは、それ以上投与を継続しても効果はないものと考え、投与を中止した。

iii) 臨床効果の判定

著効：自覚症状は消失または改善され、尿所見に異常を認めなくなり、投与後の尿培養により起因菌の認められなくなったもの。

有効：自覚症状・尿所見ともに改善されているが、培養を行わず起因菌の消失が確認されないもの。

無効：自覚症状・尿所見のいずれかは改善されているが、培養により起因菌がいまだ認められるもの。

iv) 治療成績

表3は尿路に器質的变化のみられない下部尿路感染症の治療成績である(症例1~13)。

投与前の尿所見は全例に多少とも異常が認められ、尿培養による起因菌は E. coli 8株, Sta. aureus 3株, Prot. mirabilis 1株, Citrobacter 1株であり、COM 感受性は(卅)4例、(卅)5例、(+)3例で、12例に感受性がみられ、(-)は1例のみである。

投与量は症例1~7, 9, 10が800mg/日, 8, 11~13が1,200mg/日である。

投与効果は、自覚症状の消失したものが13例中12例、尿所見の改善されたものが13例中10例であるが、尿培養により起因菌が投与前同様に認められたものが9例中3例あり、これら3例の起因菌は E. coli, Sta. aureus, Citrobacter の各1例ずつであった。

これらの成績を総合すると、著効6例、有効4例、無効3例となり、副作用と思われるものは吐気が1例に認められた。

ついで尿路に器質的变化の認められない上部尿路感染症の治療成績は(症例14~21)、表4に示すごとくである。

これら8例の投与前の尿所見は、全例に異常がみられ、また尿培養による起因菌は E. coli 3株, Prot. mirabilis 2株, Sta. aureus 1株, Ps. aeruginosa 1株, Klebsiella 1株である。またディスクにて

表3 尿路に器質的変化のないもの（下部尿路感染症）

症 例	年 令	性	診 断	主 訴	尿 所 見		起 因 菌	COM 感受性	投与量 mg×day	臨床効果			判定	副作用
					蛋 白	白血球				自覚 症	尿所 見	尿培 養		
1	18	♀	急性膀胱炎	排尿痛, 頻尿	—	5~6	E. coli	++	800×7	消失	正常 化	陰性 化	著効	
2	31	♀	〃	頻尿, 排尿痛	±	多	E. coli	+++	800×4	〃	〃	〃	〃	
3	57	♂	〃	頻尿	±	3~5	E. coli	+	800×10	〃	不変	不変	無効	
4	21	♀	〃	頻尿, 残尿感	—	4~6	E. coli	+++	800×6	〃	正常 化	せず	有効	
5	27	♀	〃	頻尿, 排尿痛	±	10~12	Sta. aureus	++	800×10	不変	不変	不変	無効	
6	26	♀	〃	〃	—	多	E. coli	+++	800×5	消失	正常 化	陰性 化	著効	
7	22	♀	〃	頻尿, 尿混濁	±	6~8	E. coli	++	800×7	〃	〃	〃	〃	
8	35	♀	〃	頻尿, 排尿痛	+	多	Sta. aureus	++	1,200×5	〃	〃	〃	〃	
9	28	♀	〃	頻尿, 残尿感	±	5~7	E. coli	++	800×5	〃	〃	せず	有効	
10	30	♀	慢性膀胱炎	残尿感	+	3~5	Prot. mirabilis	+++	800×4	〃	〃	陰性 化	著効	
11	28	♀	〃	排尿痛	—	6~10	E. coli	+	1,200×4	〃	〃	せず	有効	吐 気
12	24	♂	慢性尿道炎	頻尿, 残尿感	—	5~6	Sta. aureus	+	1,200×6	〃	〃	〃	〃	
13	29	♀	急性尿道・膀胱炎	排尿痛	—	6~8	Citrobacter	—	1,200× 10	〃	不変	不変	無効	

表4 尿路に器質的変化のないもの（上部尿路感染症）

症 例	年 令	性	診 断	主 訴	尿 所 見		起 因 菌	COM 感受性	投与量 mg×day	臨床効果			判定	副作用
					蛋 白	白血球				自覚 症	尿所 見	尿培 養		
14	33	♀	急性腎盂・膀胱炎	頻尿, 発熱	+	多	E. coli	++	800×7	消失	正常 化	陰性 化	著効	なし
15	29	♂	急性腎盂炎	右側腹痛	±	〃	Sta. aureus	++	800×5	〃	〃	不変	無効	〃
16	28	♀	慢性腎盂炎	微熱, 尿混濁	—	〃	Prot. mirabilis	++	800×6	〃	〃	陰性 化	著効	〃
17	38	♀	〃	微熱	+	6~8	E. coli	+++	800×8	不変	〃	せず	有効	〃
18	24	♀	急性腎盂炎	腰痛, 発熱	+	3~4	E. coli	+	1,200×6	消失	〃	陰性 化	著効	〃
19	43	♀	慢性腎盂炎	微熱, 腹痛	+	3~4	Ps. aeruginosa	+	1,200×7	〃	〃	菌交 代	有効	〃
20	50	♂	〃	左側腹部痛	—	6~8	Klebsiella	+++	1,200×7	〃	〃	陰性 化	著効	〃
21	57	♀	〃	全身倦怠感	+	10~13	Prot. mirabilis	+++	1,200× 10	不変	〃	せず	有効	〃

COM の感受性は（+++）3例，（++）3例，（+）2例である。投与量は4例が 800mg/日，また他の4例が 1,200mg/日である。

投与後の効果についてみると，自覚症状は8例中6例が改善されたが，改善されない2例のうち1例の主訴は全身倦怠感であった。また尿所見は全例が改善された。尿培養による起因菌の消失度は，培養を施行した6例中4例に消失をみたが，他の2例中1例（症例15）にはSta. aureus が依然として認められ，また症例19には Ps. aeruginosa から Cloaca への菌交代現

象が認められた。以上の成績から症例15は自覚症状・尿所見ともに改善されたものの尿培養により依然として起因菌が認められたため無効と判定したが，他の7例は，著効4例，有効3例と判定した。また副作用は認められなかった。

つぎに尿路に器質的変化の認められた症例22から26までの5例の治療成績は，表5に示したごとくである。

症例23は右腎結石症にて右腎盂切石術施行後7日目のものであり，術後7日間 SM, CM の筋注を受けて

表5 尿路に器質的変化のあるもの

症 例	年 令	性	診 断	主 訴	尿 所 見		起 因 菌	COM 感受性	投与量 mg×day	臨床効果			判定	副作用
					蛋 白	白血球				自覚 症	尿所 見	尿培 養		
22	26	♀	慢性腎盂炎	微熱，尿混濁	±	3~4	E. coli	++	800×10	不変	ほぼ 正常 陰性	不変	無効	吐気
23	34	♂	急性腎盂炎	発熱，尿混濁	±	5~6	Sta. epidermidis	++	1,200×6	消失	正常 陰性	不変	著効	
24	37	♂	"	発熱	+	多	Prot. mirabilis	++	1,200×5	"	"	"	"	
25	32	♀	慢性腎盂炎 (結石)	発熱，左側腹痛	+	"	E. coli	++	1,200×5	不変	ほぼ 正	不変	無効	
26	38	♂	慢性腎盂炎	腰痛，微熱	+	"	E. coli	+	1,200× 10	"	不変	"	"	

いた。起因菌は Sta. epidermidis, ディスクで COM 感受性(++)のため 1,200mg/日，6 日間の内服によりまったく異常を認めなくなった。症例24, 25は腎結石症であるが，ともに手術前のもので，いずれも発熱を主訴としている。症例24は起因菌が Prot. mirabilis で，COM 1,200mg/日 5 日間の投与により尿所見の正常化，菌の陰性化がみられたが，症例25は 1,200mg/日，5 日間の投与によつても自覚症状は消失せず，また尿培養により E. coli が認められたために他の抗生物質に切り換えた。また症例22, 26は，一側尿管狭窄が認められる症例であるが，これら2例に認められた E. coli は COM に対して感受性はわずかにあるものの，各々 800mg/日，1,200mg/日 の投与によつてもまったく効果は認められなかった。すなわち著効2例，無効3例と，尿路に器質的異常が認められた症例においては，いかに COM に感受性が高くとも著明な効果は期待しにくいようである。

なお副作用として吐気が1例に認められた。

v) 小括

COM の投与を行なった26例の臨床効果についてみると，自覚症状が消失し，尿所見も正常となり，また尿培養によつて起因菌の認められなくなった著効といえるものは12例である。また投与後起因菌の検索は施行しなかったが，自覚症状・尿所見ともに改善された有効例は7例である。この著効例と有効例の合計は19例となり，26例中19例(73.2%)に効果がみられたといえることができる。しかしながらこれを尿路に器質的変化の認められた症例と認められない症例とに分けてみると，前者では5例中わずかに2例(40%)に効果がみられたのに対して，単純な尿路感染症では21例中17例(81.0%)に効果がみられた。

つぎに起因菌と COM の効果との関係についてみると，表6のごとく，E. coli が起因菌であった症例においては，著効6例，有効4例，無効3例であり，また Prot. mirabilis では著効3例，有効1例，無効0

表6 起因菌別による効果

	効 果		
	著 効	有 効	無 効
E. coli	6	4	3
Prot. mirabilis	3	1	0
Sta. aureus	1	1	2
Citrobacter	1	0	1
Ps. aeruginosa	0	1	0
Klebsiella	1	0	0
Sta. epidermidis	1	0	0

と比較の高い効果が期待できる。しかし Sta. aureus, Sta. epidermidis の Staphylococcus 群では著効2例，有効1例，無効2例と，効果は少ないようである。

4 考 按

尿路感染症においては，細菌は尿中のみでなく尿路に接する組織中にも存在する。したがって治療に際しては，薬剤の血中濃度もさることながら尿中濃度が問題になることは論をまたないわけであり，Kass ら³⁾も，まず尿中細菌を絶滅することが必要であり，これによって組織への再感染が阻止され，組織中に残存する細菌に対しては，生体の種々なる防禦作用が働いてこれを消滅させようと述べている。

ところで，COM の血中および尿中への排泄濃度についてみると，安達 辺見⁴⁾はメタコリマイシン500mg(1,500万単位)の1回内服で，最高血中濃度は服用1時間後に得られ，平均3.7mcg/ml に達し，服用2時間後にもほぼ同様の濃度を保っているが，6時間後には0.8mcg/ml に減少するのに対し，最高尿中濃度は服用後2時間で得られ，平均22.4mcg/ml で

最高血中濃度の約6倍の濃度となり、服用6時間後には2.3mcg/mlとなると述べている。

メタコリマイシンの筋注では内服に比してかなり高い血中および尿中濃度が得られるようであり、大越ら⁵⁾は300万単位の筋注により血中濃度は30分13.5mcg/ml, 1時間14.9mcg/ml, 2時間15.5mcg/ml, 6時間8.4mcg/ml, 8時間7.5mcg/mlであったと報告している。また西浦・横山⁶⁾は200万単位の筋注では血中濃度は1時間で3.8mcg/mlに達し、6時間で1.2mcg/ml, 12時間で0.3mcg/mlと保ち、400万単位の筋注では血中濃度は1時間8.3mcg/ml, 6時間で3.3mcg/ml, 12時間で1.0mcg/mlであり、尿中濃度は30分より1時間までの間の尿中平均排泄濃度が実に666mcg/mlで、3時間後では420mcg/ml, 6時間後でも400mcg/mlであると述べている。そしてさらに500mg(1,500万単位)1回内服の血中濃度は66.8mg(200万単位)筋注の際の血中濃度にほぼ匹敵すると報告している。

私どもの症例における500mg1回内服による血中および尿中濃度についてみると、まず血中濃度は、腎機能正常例では内服後1時間目に4.1mcg/ml, 腎機能障害例では2時間目に6.5mcg/mlとそれぞれ最高血中濃度が得られた。さらに尿中濃度は、腎機能正常例では、内服後2時間目に19.7mcg/ml, 腎機能障害例でも2時間目に14.8mcg/mlとそれぞれ最高尿中濃度が得られ、6時間後にもそれぞれ3.0mcg/ml, 4.6mcg/mlとかなり高い尿中濃度が得られている。

これを治療効果の面からみると、COMの各種細菌に対する最少発育阻止濃度は、Mannら⁷⁾によれば、10mcg/ml以下で大腸菌は89%, 緑膿菌は93%に殺菌作用を示すといひ、またPetersdorfら⁸⁾は大腸菌、クレブジェラ、エァロバクター。緑膿菌はその80%が5mcg/mlの濃度で発育を阻止されると述べている。これらの報告からみれば、私どもの測定したCOM500mg内服による血中および尿中濃度は治療に十分な濃度であると考えて差し支えないと思われる。

さらに金子ら⁹⁾は臨床使用の見地からメタコリマイシン・カプセル200mgを6時間毎に3回内服せしめ、内服後1時間から24時間にわたり血中および尿中濃度を測定した結果について報告している。まず血中濃度は第1回投与後2時間目に2.4mcg/mlに達したのち比較的急速に下降し、第2回投与後2時間目に再び上昇して4.4mcg/mlに達し、この値は66.8mg(200万単位)筋注後の最高血中濃度に匹敵するという。また尿中濃度は、第1回投与後3時間目には16.4mcg/ml, 第2回投与後2時間目には22.5mcg/mlに達し、継続投与を行なうと24時間目に至っても血中・尿中濃度ともよく保たれており、臨床使用の際には200mgを1日3回ないし4回投与することで充分効果をあげ得ると思われると述べている。この見地からみれば、私どもの施行した800~1,200mg/日の4回分服投与法で治療に十分な濃度が得られると考えられる。

尿路感染症に対してCOMを応用した文献は、最近では数多くみられるが¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾, その各々は対象や投与方法などにかかなりの差異があり、得られた成績を比較してもそれほど意味がないと考えられるが、その一部を挙げると、まず内服療法では杉村・中島¹³⁾は31例中24例に効果がみられたと述べ、西浦ら¹⁴⁾は46例中38例に有効であったと述べている。しかし大村ら¹⁵⁾は200~400万単位筋注群では、17例中有効8例、やや有効5例、無効4例であったが、内服例では使用量が大量にもかかわらず(400~800mg), 筋注例に比してその効果は少なく、19例中有効4例、やや有効4例、無効11例であったと報告し、尿路感染症には内服による使用は不适当であると述べている。しかしながらこの報告では投与前における起因菌のCOM感受性の測定がなされておらず、さらにCOMの内服量がやや少ないことはいなめない。起因菌のCOM感受性を検索し、さらに投与量を私どもの症例のごとく800~1,200mg/日と増量すれば、COM内服のみによる尿路感染症の治療にもかなりの効果が期待できるものと考ええる。

COM投与時の副作用について秋葉ら¹⁶⁾は細

菌性赤痢患者に 500~1,000mg を内服させてもなんら副作用は認められなかったと述べ、山本ら¹⁷⁾も 66.8mg 筋注 5 例において全然副作用はなかったと述べている。さらに Blaustein¹⁸⁾ は COM 166.3mg を毎日 4 回づつ 5 日間筋注した 10 例に、血球数および血液理化学的検査所見上異常を認めなかったと報告している。私どもの症例でも、副作用は吐気を 2 例にみた以外ほとんどみとめられなかった。

文 献

- 1) Koyama, Y. et al. : J. Antibiotics, **3** : 457, 1950.
- 2) Russel, F. E. : J. Clin. Path., **16** : 362, 1963.
- 3) Kass, E. H. et al. : Biology of pyelonephritis, p. 663, Little and Brown Co., 1959.
- 4) 安達 徹・辺見 泉 : 新薬と臨床, **15** : 987, 昭41.
- 5) 大越正秋ら : 日伝染会誌, **37** : 430, 昭39.
- 6) 西浦常雄・横山 繁 : 泌尿紀要, **10** : 812, 昭39.
- 7) Mann, P. H. et al. : Antibiotics and Chemotherapy, **12** : 461, 1962.
- 8) Petersdorf, R. G. et al. : J. A. M. A., **183** : 125, 1963.
- 9) 金子興一ら : メタコリマイシン文献集, 科薬抗生物質研究所.
- 10) Hughes, P. D. : Brit. J. Urol., **35** : 109, 1963.
- 11) McMillan, M. et al. : Lancet, **11** : 737, 1962.
- 12) Marsden, H. B. and Hyde, W. A. Lancet, **11** : 740, 1962.
- 13) 杉村克治・中島純子 : 泌尿紀要, **9** : 472, 昭38.
- 14) 西浦常雄ら : 新薬と臨床, **11** : 549, 昭37.
- 15) 大村順一ら : 泌尿紀要, **10** : 822, 昭39.
- 16) 秋葉 亨ら : 日伝染会誌, **38** : 26, 昭39.
- 17) 山本由紀雄ら : 臨床眼科, **17** : 875, 昭38.
- 18) Blaustein, A. : Antibiotics Annual, 1959~1960, p. 75, New York, 1960.

(1966年12月26日特別掲載受付)